

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1929

THÈSE

No

342

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Frédéric WERMEILLE

Né le 13 avril 1904, à Bâle (Suisse).

APERÇU

SUR LA VACCINOTHÉRAPIE

APPLIQUÉE AU TRAITEMENT

DES

BRONCHO-PNEUMONIES INFANTILES

Président : A. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, rue Monsieur-le-Prince (VI^e Arr.)

—
1929

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1929

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Frédéric WERMEILLE

Né le 13 avril 1904, à Bâle (Suisse).

APERÇU

SUR LA VACCINOTHÉRAPIE

APPLIQUÉE AU TRAITEMENT

DES

BRONCHO-PNEUMONIES INFANTILES

Président : A. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, rue Monsieur-le-Prince (VI^e Arr.)

—
1929

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	ROUVIERE
Physiologie	CUNEO
Physique médicale	ROGER
Chimie médicale	STROHL
Bactériologie	DESGREZ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	LEMIERRE
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT
Pathologie médicale	Marcel LABBE
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	LECENE
Histologie	ROUSSY
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	TIFFENEAU
Thérapeutique.	Maurice VILLARET
Hygiène et médecine préventive	LOEPER
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD
Pathologie expérimentale et comparée	MENETRIER
Clinique médicale.	RATHERY
	CARNOT
	BEZANÇON
	ACHARD
	WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique et maladie des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale	DEL BET
	HARTMANN
	LEJARS
	GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	BRANCA



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE . . . Neurologie et Psychiat.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Path. chirurgicale.
 BAUDOUIN . . . Pathologie médicale.
 BINET . . . Physiologie.
 BLANCHETIERE . . . Chimie biologique.
 BROCC . . . Path. chirurgicale.
 BRULE . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Path. chirurgicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHIRAY . . . Pathologie médicale.
 CLERC . . . Pathologie médicale.
 DEBRE . . . Hygiène.
 DOGNON . . . Physique.
 DONZELOT . . . Pathologie médicale.
 DUVOIR . . . Médecine légale.
 ECALLE . . . Obstétrique.
 FIESSINGER . . . Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expériment.
 GATELLIER . . . Path. chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER . . . Urologie.
 HOVELACQUE . . . Anatomie.

MM.

HUTINEL . . . Pathologie médicale.
 JOYEUX . . . Parasitologie.
 LABBE (Henri) . . . Chimie biologique.
 LARDENNOIS . . . Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique.
 LEVY-SOLAL . . . Obstétrique.
 LHERMITTE . . . Pathologie mentale.
 LIAN . . . Pathologie médicale.
 MATHIEU . . . Pathologie chirurgicale.
 MERCIER (FERNAND) . . . Pharmacologie.
 METZGER . . . Obstétrique.
 MONDOR . . . Path. chirurgicale.
 MOURE . . . Path. chirurgicale.
 MULON . . . Histologie.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PHILIBERT . . . Bactériologie.
 QUENU . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils . . . Physiologie.
 SEZARY . . . Dermatol. et syphilig.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . . . Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE . . . Histologie.

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET . . . Pharmacologie.
 GUENIOT . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique.

M.

NEVEU-LEMAIRE . . . Parasitologie.
 RETTERER . . . Histologie.
 ZIMMERN . . . Physiologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE . . .	Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale	MOCQUOT . . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . .	Clinique chirurgicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE . . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . . .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER . . .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Education physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL HALLE		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

A MES FRERES ET SŒURS

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

*que nous remercions vivement
et respectueusement de l'hon-
neur qu'il nous a fait en ac-
ceptant de présider cette thèse.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET

MÉDECIN DE L'HOPITAL BRETONNEAU

*qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous a toujours
témoigné la plus affectueuse
sollicitude. Qu'il veuille trou-
ver ici l'hommage de notre
profonde reconnaissance et de
notre entier dévouement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT
MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN
MONSIEUR LE DOCTEUR AUVRAY
MONSIEUR LE DOCTEUR FELIX RAMOND
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARFAU
MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN
MONSIEUR LE DOCTEUR FUNCK-BRENTANO
MONSIEUR LE PROFESSEUR TEISSIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGUEU
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE
MONSIEUR LE PROFESSEUR SEBILEAU
MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN

INTRODUCTION

... le soin de soulager les maux
Est une charité que je préfère aux autres.
(J. de la Fontaine)

Selon la conception classique et encore maintenue de nos jours, on pourra parler de vaccins et de vaccinothérapie, si toutefois sont réunies les conditions suivantes :

— Connaissance précise d'un ou des agents infectieux.

— Préparation à partir de ces agents d'une substance amorphe ou figurée.

— En troisième lieu, et point capital, immunisation de l'individu contre les effets nuisibles de ces mêmes agents par l'introduction dans son organisme de la substance immunisante ou vaccin.

Rien ne s'opposait apparemment à ce qu'on appliquât cette méthode au traitement des pneumopathies infectieuses aiguës et en particulier à celui des broncho-pneumonies infantiles.

« Les maladies infectieuses, écrivait Chauveau en 1868, n'ont pas d'autres causes que la contagion, et celle-ci procède toujours d'un agent spécial. La méthode expérimentale le déterminera bientôt. Ce sera le point de départ de recherches qui permettront peut-être

d'opposer à chaque virus pernicieux un agent atténué de même famille, jouant le rôle, jusqu'à présent unique, de virus vaccinal. » Et M. Dufourt : « Il n'était pas défendu de vouloir susciter vis-à-vis des broncho-pneumonies une immunisation préventive ou curative qui avait donné ailleurs d'éclatants succès. »

Ces recherches s'imposaient d'autant plus au cœur et à l'intelligence des hommes qu'elles répondaient à des besoins et à des aspirations multiples.

L'effroyable mortalité des broncho-pneumonies infantiles en milieu hospitalier, crèches, nourrisseries, est un fait d'ordre banal et observé depuis longtemps. Il y a apparence qu'elle ne tende guère à diminuer, par la seule vertu du traitement classique.

En 1895, Comby l'estime à 81.3 %. Dans le *Journal des Praticiens* de juin 1916, nous lisons que M. le Professeur Marfan relève une mortalité de 88 % environ ainsi répartie :

Chez les enfants de moins de 6 mois 100 % de mortalité.

Chez les enfants de 6 mois à 1 an 90 % de mortalité.

Chez les enfants de 1 an à 2 ans 75 % de mortalité.

Dans le *Bulletin de la Société de Pédiatrie* de 1924 MM. Debré et Broca l'évaluent à 78.3 %

Pendant les années 1925-1926-1927 à l'Hôpital Trousseau on rapporte 82 % de mortalité.

A l'Hôpital Bretonneau elle s'élève à 81 %, en 1915; 81.6 % en 1916; 78.5 % en 1917; 83.5 % en 1918.

Ces statistiques sont développées dans la thèse de

M. Bauchard à laquelle ces chiffres sont empruntés. La mortalité est inférieure dans la clientèle de ville où les conditions d'hygiène sont manifestement meilleures.

Il est impossible en effet d'évaluer de façon précise la mortalité dans la clientèle de ville. On ne peut tabler, pour révéler l'influence d'un traitement sur le pronostic des broncho-pneumonies, que sur les statistiques recueillies en milieu hospitalier. Encore ne faut-il comparer entre elles que les statistiques établies dans les mêmes villes. Ceci même appellerait encore quelques réserves.

Il résulte donc que la mortalité par broncho-pneumonie infantile varie de 78 % à 88 %, soit 83 % en moyenne dans les hôpitaux de Paris, seul milieu qu'il convient de considérer d'abord. Et cela avec le traitement classique. Nous verrons bientôt que ce chiffre va baisser sensiblement dès là qu'on y associera la vaccinothérapie.

Les statistiques nombreuses relevées à Lyon, Lille et Paris semblent déjà montrer tout le parti qu'on peut tirer de cette méthode. Qu'on veuille bien se rappeler à ce sujet, la discussion et les conclusions très encourageantes formulées au Congrès de Pédiatrie de Lausanne en 1927.

RÉSUMÉ BACTÉRIOLOGIQUE

Il importait naturellement de préciser autant que faire se pouvait à quels germes on avait affaire.

Plusieurs sont connus. Des expériences ont montré de façon indubitable que leur injection intra-trachéale déterminait des broncho-pneumonies en tout semblables à celles observées couramment. Cependant, dit M. Dufourt « l'existence des microbes « infravisibles » nous oblige à être méfiants dans l'appréciation des lois de spécificité ».

Les travaux de Weichselbaum et de Netter sont toujours à la base de ce que nous savons touchant la flore des broncho-pneumonies. Nous n'envisagerons ici que les broncho-pneumonies les plus communes de l'enfant. Ces auteurs trouvèrent des streptocoques, staphylocoques, pneumobacilles et pneumocoques de façon constante, soit isolés, soit le plus souvent associés. Mosny en 1891 rencontre onze fois le streptocoque, cinq fois le pneumocoque, six fois le pneumobacille, deux fois le staphylocoque.

Netter, utilisant lesensemencements d'autopsie, a

trouvé sur 42 cas de broncho-pneumonies, 17 seulement polymicrobiennes, 25 lui parurent monomicrobiennes : staphylocoque, streptocoque, pneumobacille ou pneumocoque.

Pour M. Marfan, le plus souvent la broncho-pneumonie est monomicrobienne. Le pneumocoque la détermine ordinairement. Ensuite, dans l'ordre décroissant de fréquence et de gravité, viennent le streptocoque pyogène qu'on peut trouver à l'état pur, bien loin après lui, le pneumobacille, encapsulé. Au pneumocoque ou au streptocoque pyogène s'associent parfois le pneumobacille, le staphylocoque, le cocobacille. Ceux-ci ne sont presque jamais trouvés seuls.

Meunier, en 1897, a isolé des broncho-pneumonies secondaires des bacilles de Pfeiffer auxquels il fait jouer un rôle important. M. Nobécourt le mentionne également. MM. Courmont et Durand, étudiant 258 cas de grippes graves par hémocultures, ponctions pulmonaires in vivo, examen du pus pleural, ou culture du poudmon à l'autopsie, concluent à la prédominance du streptocoque.

MM. Bezançon et de Jong, outre les germes trouvés par Weichselbaum et Netter, ont rencontré quelques saprophytes, bacilles tétragènes, bacilles de Hoffmann, micrococcus catarrhalis. M. Duchon donne le résultat de ses ensemencements post mortem. La flore en est extrêmement variée : bacille diphtérique, pseudo-diphtérique, streptocoques hémolytique et non hémolytique, streptocoque viridans, pneumocoque, staphylocoque auréus, albus, bacille de Pfeiffer, micrococ-

cus catarrhalis, diplococcus favus, colibacilles, pneumobacilles, pyocyanique, protéus, anaérobies. L'entérocoque serait considéré par cet auteur comme un germe exceptionnel. Pour MM. Thiercelin et Rosenthal, Weill et Dufourt au contraire l'entérocoque présente une importance de premier plan. Ce microbe, que ses caractères placent dans le même groupe que le pneumocoque, le streptocoque et le staphylocoque, avec lesquels il est souvent confondu, est pour M. Thiercelin, le saprophyte princeps de l'organisme, duquel dérivent par transformations et adaptations nouvelles, les germes précédents qui ne sont que des entérocoques modifiés. MM. Nicolle, Truche, Cotoni, Avéry, Chickering, Colle et Dochez se sont surtout occupés de différencier les pneumocoques. Avéry en Amérique croit que chez les enfants on a affaire surtout aux pneumocoques de la variété II puis de la variété I.

M. Dufourt tend à admettre le mono-microbisme dans la pathogénie des broncho-pneumonies. Il s'appuie en partie sur la statistique de Netter que nous rappelions plus haut, celles établies par MM. Renart et Peyre et par lui-même au moyen de la technique des *ponctions pulmonaires*. Dans 80 % des cas, la broncho-pneumonie n'est due qu'à un seul germe, parmi les germes pathogènes à action connue. Dans 20 % des cas seulement, il a isolé plus d'un germe en dehors de ceux spécifiques de la rougeole, de la grippe, de la coqueluche. Environ 25 % des broncho-pneumonies sont à streptocoques hémolytiques et viridans. Le pneumocoque accapare

plus de la moitié des cas. M. Marfan arrive à la même proportion pour le pneumocoque. Les streptocoques paraissent être surtout responsables de la mortalité. M. Dufourt en donne le pourcentage :

Br-Pn. à pneumocoques 27.7 % de mortalité.

Br.-Pn. à entérocoques 33.3 % de mortalité

Br.-Pn. à streptocoques 72.3 % de mortalité.

M. Duchon soulève des objections contre la méthode des ponctions pulmonaires. Elle lui paraît avant tout inexacte. « Très souvent, dit-il, lesensemencements sont négatifs, dans l'immense majorité des cas, les cultures sont pauvres, inexistantes à cause d'un prélèvement trop réduit. » Il en donne pour preuve que la ponction pulmonaire sur le cadavre, suivie immédiatement d'un prélèvement sur le poumon à la pipette, donne desensemencements par trop dissemblables. Dans le premier cas la culture est toujours pauvre, parfois monomicrobienne. Elle est par contre extrêmement riche avec la deuxième technique. Il n'est pas à dire cependant que tous les germes trouvés par ensemencement post mortem soient pathogènes. M. Legroux condamne aussi ce procédé. La ponction pulmonaire serait une méthode trop peu précise « à cause de l'impossibilité où l'on est de savoir à quel niveau l'aiguille de la seringue s'arrête : des lésions très voisines peuvent être dissemblables et renfermer des bactéries différentes ». M. Legroux effectue des prélèvements nombreux sur le même organe. Une partie de chaque prélèvement est examinée au microscope, l'autre partie ensemencée sur géloses nutritives.

On compare les résultats obtenus de part et d'autre et on constate l'abondance de chaque bactérie. Notons en passant que cet auteur semble faire jouer un rôle très important au bacille de Pfeiffer au début des broncho-pneumonies, quelle que soit leur origine. M. Rohmer a effectué plusieurs sondages sur le vivant jusqu'à la bifurcation des bronches et même plus loin. Les ensemencements ont montré une flore en général polymicrobienne.

Quoiqu'il en soit, et toutes choses égales d'ailleurs, il reste qu'un prélèvement in vivo offrira toujours plus de garanties du point de vue de la pathogénie microbienne qu'un ensemencement effectué post mortem.

Un point sur lequel beaucoup d'auteurs paraissent actuellement d'accord, c'est la part qu'il faut faire au bacille diphtérique. La présence du bacille de Klebs-Löffler dans le pharynx des broncho-pneumoniques à l'hôpital paraît assez fréquente à MM. Duchon, Marfan, Samsoën, Cathala, Apert. M. le Docteur d'Oelsnitz de Nice opine également dans ce sens. M. Dufourt ne le trouve point à Lyon. Ne s'agirait-il pas là peut-être d'une question de milieu? Mais le rôle joué dans certains cas paraît indéniable, soit que le bacille agisse comme un agent même de la broncho-pneumonie (M. Duchon, le trouve dans le parenchyme pulmonaire) soit que, résidant dans le pharynx seul, il aggrave la maladie en ajoutant les effets de l'intoxication diphtérique.

Cette notion présente un grand intérêt pratique, on le devine. Car les bienfaits du sérum de Roux ne se comptent

plus. Si le bacille de Klebs-Löffler n'est pas toujours décelé au cours de l'évolution même de la broncho-pneumonie, c'est qu'il se manifeste peu souvent par l'apparition dans la gorge des fausses membranes diphtériques. On aura cependant plus de chance de l'y découvrir si l'on prend soin de faire desensemencements des mucosités rhinopharyngiennes *sur gélose au sang au pH 7,5*, ainsi que le recommande fortement M. Duchon.

SURINFECTIONS

Déjà connues et bien signalées par MM Hutinel et Paiseau, ces auteurs montrent qu'un enfant entré à l'hôpital avec une broncho-pneumonie à pneumocoques par exemple y voit son état s'aggraver du fait d'une surinfection streptococcique, surinfection contractée évidemment en milieu hospitalier. M. Duchon insiste sur les surinfections diphtériques. Avec M. Samsoën il considère séparément une surinfection exogène et une surinfection endogène.

Surinfection exogène.— Soit un enfant atteint de broncho-pneumonie. On fait un prélèvement microbien de son rhino-pharynx. On ensemence et on constate tels germes. Si on institue un traitement spécifique de départ, on observe une amélioration de l'état du malade avec détente de la température. Puis, brusquement, les signes fonctionnels s'aggravent et la température remonte. Si on pratique un réensemencement du rhino-pharynx on constate alors la présence de nouveaux germes absents au début. Le bacille diphtérique est le plus souvent en cause. La preuve paraît en être fournie par des injections de sérum de Roux qui améliorent très sensiblement les malades.

Surinfection endogène.— Si au lieu d'instituer un

traitement spécifique contre chaque germe pathogène, on se contente d'une vaccinothérapie partielle il peut arriver encore que l'état du malade s'aggrave comme précédemment. Bien plus la mort peut survenir brusquement. Ces phénomènes aigus seraient dûs à une surinfection du germe non traité. Et ici comme pour la surinfection exogène c'est encore le bacille de Loeffler qu'il faudrait incriminer d'abord.

M. Marfan a fait la même constatation à l'Hospice des Enfants Assistés. M. Samsoën dans sa thèse en rapporte de nombreux cas. Répétons que l'ensemencement doit être fait sur gélose au sang humain. A la Maternité, MM. Ribadeau, Dumas et Chabrun notent aussi la présence du bacille diphtérique. MM. d'Oelsnitz à Nice, Apert et Cathala aux Enfants Malades soulignent de même : « Un point m'a frappé, écrit ce dernier, c'est la fréquence vraiment remarquable avec laquelle, dans les milieux où nous avons observé, les petites rougeoles, hébergent le bacille diphtérique dans leurs premières voies. La première conclusion de M. Duchon nous paraît donc devoir être prise en très sérieuse considération, du moins dans certains milieux hospitaliers, et pour certaines épidémies. »

A l'hôpital Trousseau, dans le service de M. Lesné, de même qu'à la Maternité, le bacille de Klebs-Löffler paraît cependant plus rare dans la broncho-pneumonie, Sur 509 cas, M. Lesné n'a observé que 42 fois l'association de diphtérie clinique, soit 8 % des cas.

Parmi 308 broncho-pneumonies sans association clinique de la diphtérie, il note 40 porteurs de germes, soit 13 %. En ville, M. Lesné n'a jamais décelé le bacille diphtérique sur 22 cas observés. Il paraît donc que la contagion est bien hospitalière. La thérapeutique vient encore ajouter à cette notion de surinfection diphtérique. L'injection de sérum de Roux et de vaccin antidiphtérique abaisse dans une proportion considérable la mortalité des jeunes enfants. Il est remarquable en effet, d'après les statistiques, que ceux-là surtout risquent une mort prochaine qui sont démunis contre l'intoxication diphtérique. MM. Marfan et Chevalley ont montré que chez les nourrissons porteurs de germes, avec Schick positif, la broncho-pneumonie tend à prendre une allure grave du fait de l'intoxication diphtérique latente.

Nous voyons donc tout l'intérêt qu'on peut tirer de la notion de surinfection. Elle vise principalement un danger grave : la surinfection diphtérique.

Nous avons pu nous rendre compte également de l'extrême richesse et de la diversité de la flore microbienne des broncho-pneumonies. Bien plus, de l'inconstance de cette flore même variant avec chaque individu. On juge aisément, sur un terrain aussi mouvant, les difficultés à surmonter en vue d'établir un traitement vaccinothérapique des broncho-pneumonies. Le pneumocoque seul est constant. Les autres microbes s'y associent avec une fréquence variable. On a donc été conduit à faire du vaccin polymicrobien, dans la composition desquels entrera toujours le pneumocoque.

PRINCIPAUX VACCINS

L'application de la vaccinothérapie au traitement des broncho-pneumonies remonte aux travaux de Wright, de Rosenow, de Meynard. Elle s'est surtout répandue à la suite de la pandémie grippale de 1918.

Les premiers essais furent faits en Angleterre. Les vaccins anglais prophylactiques contre la grippe passèrent en France. Ils contenaient des pneumocoques 200 millions, des bacilles de Pfeiffer 30 millions, des streptocoques 80 millions. MM. Bezangon et Legroux à l'hôpital Pasteur proposèrent en 1918-1919 un vaccin contenant par centimètre cube 10 milliards de germes :

4 milliards de pneumocoques.

2 milliards de streptocoques.

2 milliards de bacilles de Pfeiffer,

ces trois germes tués à 56°, et :

2 milliards de micrococcus auréus tués à 60°.

En mars 1919 M. Legroux préparait un vaccin analogue contenant 5 milliards de streptocoques, 5 milliards de Pfeiffer.

On peut citer le vaccin de Levaditi et Lemaire qui contient : streptocoques, staphylocoques, pneu-

mo-bacilles de Friedlander, employé avec un certain succès contre les infections secondaires streptococciques avec ou sans broncho-pneumonies.

Celui de Eyse et Lowe : pneumocoque, streptocoque, Pfeiffer, staphylocoque doré, catarrhalis, Friedlander, *pseudo-diphthérique*.

Le vaccin de Durand et Dufourt est à pneumocoque, streptocoque hémolytique et viridans et Pfeiffer.

M. Minet de Lille en 1921 a pensé utiliser des *vaccins adaptés* intermédiaires entre auto-vaccins et stock-vaccins. Ils étaient préparés à partir des germes trouvés dans les crachats des malades, germes variant naturellement avec chacun d'eux. Lorsque les cultures paraissaient suffisantes on songeait alors à fabriquer un vaccin. Il arrivait malheureusement que le développement des germes se faisait inégalement, les uns poussant plus vite que d'autres ou pas du tout. Ils reproduisaient ainsi une image peu fidèle de la flore bactérienne broncho pulmonaire. Méthode peu pratique assurément, surtout lorsqu'il s'agissait d'agir vite et bien.

M. Minet, en collaboration avec M. Benoît, résolut d'utiliser des stockvaccins. Voici leur formule :

Pneumocoques 100 millions;

Streptocoques 50 millions;

Staphylocoques 350 millions;

Pyocyaniques 100 millions.

Ces vaccins représentent le plus souvent les hôtes des pneumopathies aiguës. Les résultats paraissent

être aussi bons que ceux obtenus avec les vaccins adaptés.

Le pyocyanique augmente d'une façon notable l'action du vaccin. Il semble en effet à MM. Minet et Benoît qu'il vient renforcer l'action des autres microbes. Bien plus, le pyocyanique seul serait susceptible de produire la défervescence de certaines pneumopathies aiguës.

MM. Ranque et Senez proposent des vaccins dont les cultures sont stérilisées par l'iode. Lorsque l'émulsion microbienne est faite, on verse dix gouttes de solution iodo-iodurée pour dix centimètres cubes d'émulsion. On laisse une demi-heure en contact, puis on ajoute deux gouttes d'une solution d'hyposulfite de soude à 2 % stérilisé à 120°, afin de neutraliser l'iode. De la sorte plus d'antiseptique dans les vaccins.

Ceux-ci sont susceptibles de se conserver pendant plusieurs mois. Les germes restent entiers. Le vaccin employé est plurivalent, antipneumo-streptococcique. Il contient par centimètre cube 1 milliard de germes ainsi répartis :

Pneumocoques 400 millions;

Streptocoques 300 millions;

Staphylocoques 200 millions;

Micrococcus catarrhalis tétragène 100 millions.

MM. d'Oelsnitz et Colle ont employé un vaccin iodé pneumo et strepto. Ils l'associent en général aux sérums correspondants.

Pour Bruschetti, il est avantageux d'ajouter des

pyocyaniques et des colibacilles. Les microbes sont prélevés dans le sang de l'animal. Les cultures injectées dans la cavité pleurale du lapin. Un afflux leucocytaire se produit, tandis qu'on recueille aseptiquement le liquide qui s'en écoule. On l'émulsionne dans une solution physiologique et on stérilise par l'éther. On a ainsi un vaccin à corps microbiens détruits. L'action protectrice est due à une « substance vaccinnante et curative » résultant du contact entre leucocyte et bactéries. Outre les colibacilles et pyogènes cités, on associe les streptocoques, staphylocoques et pneumocoques.

Nous savons déjà quelle importance M. Thiercelin attache à la présence de l'entéroque parmi la flore bactérienne des broncho-pneumonies. Il préconise donc un vaccin dans lequel figurerait ce germe. Le stock-vaccin qu'il emploie contient des corps microbiens lavés, puis dilués dans le sérum physiologique et stérilisés. Ils sont répartis en ampoules de 10 cc. contenant chacune cinq milliards de bactéries. Ce vaccin s'administre par voie buccale. Il est complètement atoxique, ne produit aucune réaction. Il y aurait intérêt à donner des doses élevées et ses effets sont d'autant plus nets qu'il est employé plus près du début de la maladie. Particularité intéressante, c'est surtout chez l'enfant que l'action du vaccin entérocoque est le plus manifeste. Et cela d'autant plus que l'enfant est plus jeune. Il agirait de façon remarquable dans les congestions pulmonaires et les broncho-pneumonies grippales.

Réserve faite sur l'existence possible de microbes encore inconnus où «infravisibles» MM. Weill et Dufourt de Lyon pensent qu'il est difficile pourtant de faire intervenir dans toutes les broncho-pneumonies un virus inconnu qui serait le vrai responsable. Par contre ces auteurs ont montré que la prophylaxie des broncho-pneumonies était inséparable de la prophylaxie des pneumococcies, des streptococcies, des entéroccoccies en général.

Des entéroccoccies, car, pour M. Dufourt comme pour M. Thiercelin, l'entérocoque occupe, dans la flore des pneumopathies aiguës, une place équivalente pour le moins à celle du streptocoque.

Dès lors, il faudra tenir compte de ce germe dans la composition des vaccins. MM. Weill et Dufourt commencèrent donc à préparer et à utiliser un vaccin renfermant des pneumocoques, des streptocoques hémolytiques et des entérocoques. Parmi les cas de broncho-pneumonies traités ainsi, ces auteurs ont pu voir que quelques-unes n'étaient nullement modifiées dans leur évolution. Ou, si elles l'étaient, l'amélioration était insignifiante; une ébauche de défervescence apparaissait, suivie bientôt d'une inefficacité complète du vaccin. Les contrôles bactériologiques montrèrent de façon à peu près constante que ces broncho-pneumonies étaient dues principalement aux streptocoques. Or l'on sait combien sont nombreux les groupements de streptocoques, combien il est difficile par conséquent d'obtenir telle espèce afin d'en immuniser spécifique-

ment les malades. Car un animal protégé contre un streptocoque ne l'est pas contre son voisin. M. Sédailan l'a parfaitement montré dans sa thèse. M. Dufourt renonça donc à faire figurer ce microbe dans la composition de ses vaccins. Celui qu'il présente actuellement, connu sous le nom de vaccin de Weill-Dufourt est préparé à l'Institut Pasteur de Lyon. Il contient dans 1 cc. 1 milliard de germes :

pneumocoques, I, II, III...	400 millions	
entérocoques	400	—
staphylocoques	200	—
tétragènes	200	—

Ces deux derniers germes pour les cas, d'ailleurs fréquents, où il y a lieu de lutter contre les co-infections de la peau et des muqueuses. Ce vaccin est stérilisé par chauffage. Il renferme toujours par conséquent une certaine proportion de germes lysés. Ce qui a l'avantage pour le moins d'être en partie conforme aux idées émises sur les propriétés des lysat-vaccins, que beaucoup d'auteurs considèrent comme préférables. Sur ce point M. Dufourt ne croit pas que la preuve en ait été donnée par des expériences. Il pense, en outre, que l'addition d'autres germes, vu la concentration du vaccin, n'est pas sans risquer de provoquer quelque intolérance locale, voire générale. On sait déjà les raisons pour lesquelles il en exclut le streptocoque. Même abstention en ce qui concerne le bacille diphtérique. Ce germe ne peut être considéré comme un agent des broncho-pneumonies bana-

les primitives. Cette opinion a trouvé d'ailleurs un précieux appui au Congrès de Pédiatrie de Lausanne dans les communications de M. le Professeur Lereboullet. Si le bacille de Klebs-Löffler joue un rôle, c'est uniquement à titre d'associé dans certaines broncho-pneumonies de la diphtérie confirmée, et pas dans toutes. Et encore aurait-on le droit de se demander si ce germe détermine bien par lui-même les lésions observées. Toujours on isole en même temps, soit du pneumocoque, soit du streptocoque. « D'autre part, des expériences de contrôle très précises, écrit M. Dufourt, nous ont montré, à M. Sédaillan et à moi, que la présence du bacille diphtérique, fut-il lysé dans un vaccin, ne protégeait en aucune manière un animal contre une dose limite mortelle de toxine ». Tels sont les principaux arguments qui engagèrent M. Dufourt à ne pas adjoindre à son vaccin un antigène diphtérique. Il n'est pas à dire cependant que l'intoxication diphtérique ne confère pas aux broncho-pneumonies une allure et une gravité particulières. De ceci, M. Dufourt tombe pleinement d'accord avec M. Duchon. Il ne saurait assez insister sur l'intérêt qu'il y a incontestablement d'associer dans certains cas le sérum de Roux, point sur lequel aussi ont insisté MM. Marfan et Samsoën.

Lysals-vaccins. — Pour M. Duchon, à la suite des travaux de Pfeiffer, Wassermann, Auclair en France, les vaccins préparés à l'aide d'émulsions de germes ont une valeur antigénique faible. De beaucoup préférables

seraient ceux obtenus à l'aide des toxines microbiennes. Celles-ci, mises en liberté à l'aide d'artifice de laboratoire, jouiraient, une fois atténuées, de propriétés autrement efficaces. Telle ne paraît pas être l'opinion de M. Dufourt qui tient à ce que, dans les vaccins, les corps microbiens soient conservés en entier. Pour M. Duchon, au contraire, le principe de la lyse est fondamental. Le rôle du bacille diphtérique lui-même, les toxines redoutables qu'il sécrète et qu'il répand dans l'organisme, font que les lysats lui semblent devoir être préférés.

Plusieurs auteurs comme M. Mauté, ont pensé les obtenir par la soude, ou l'éther.

D'autres par autolyse. Quelques-uns essayèrent des procédés physiques où mécaniques : broyage, congélation.

D'aucuns s'intéressèrent, non sans succès, à lyser les germes par leucoprotéase, où, comme Hirschfelder, par le suc pancréatique. Ces deux derniers procédés sont dits biologiques. Entre eux citons dès maintenant le plus important et le plus connu, qui paraît fournir des résultats remarquables et éprouvés : la lyse microbienne par le bacille pyocyanique.

On sait les bienfaits qu'ont répandus, dans nombre de cas de staphylococcies par exemple, les bouillons vaccins de M. Delbet. Frappé de cette efficacité thérapeutique M. Duchon étudia de plus près et rechercha à quels facteurs revient cette efficacité. « Peu enclin, écrit cet auteur, à accepter la valeur thérapeutique du choc, si fréquent avec les bouillons, nous étions

ramené à dépister le rôle obscur joué par la présence du bacille pyocyanique ». M. Delbet avait donné en 1921 les raisons qui lui faisaient associer le pyocyanique à ses vaccins : action empêchante sur les cultures de streptocoques; action thérapeutique de la pyocyanase.

M. Duchon y ajoute ses expériences personnelles. Elles portent sur plusieurs germes, streptocoques, bacille diphtérique, pneumocoque, staphylocoque, Pfeiffer, colibacilles, pneumobacille, typhique, paratyphique, etc... Les conclusions qu'il formule sont :

— que le pyocyanique sécrète une substance susceptible de lyser de nombreux germes;

— que cette sécrétion apparaît d'autant mieux que les germes sont eux-mêmes en contact avec le pyocyanique;

— que la lyse a pour effet de mettre en liberté des endo-toxines ou antigènes passant sans dommage à travers les filtres les plus serrés;

— que le lysat ainsi obtenu a la propriété de déclencher à son tour, par passage dans le sang d'un animal, une abondante formation d'anticorps.

Mais ces endotoxines resteraient inutilisables, parce qu'extrêmement toxiques, si une autre propriété du bacille pyocyanique ne venait atténuer leur virulence. En effet, des ferments de ce bacille neutralisent complètement en quelques jours une toxine diphtérique pure même *hautement toxique*. La lyse de ce bacille est, avec celle du streptocoque, une des plus délicates à obtenir. Ce fait, pour M. Duchon, fait comprendre assez combien est difficile la vaccination streptococcique. Les pneumocoques par contre sont les plus rapidement lysés.

Fort de ces conclusions et des succès qu'il escompte justement, succès confirmés d'ailleurs par la suite; s'appuyant d'autre part sur les constatations cliniques et bactériologiques relatives aux phénomènes de surinfections, M. Duchon formule ainsi son lysat-vaccin des broncho-pneumonies :

bacilles diphtériques	2.500 millions
streptocoques.....	3.500 millions
pneumocoques	2.500 millions
staphylocoques	10.000 millions
bacilles de Pfeiffer :.....	7.500 millions
micrococcus catarrhalis....	3.000 millions
colibacilles	2.500 millions

Nous voyons que ce vaccin est fortement plurivalent. Il vise la plupart des germes rencontrés par cet auteur dans la flore broncho-pneumonique.

Les cultures sont obtenues sur milieux solides ou liquides : gélose pour les diphtériques, staphylocoques, catarrhalis, colibacilles, gélose vitaminée pour les bacilles de Pfeiffer, bouillon T pour les pneumocoques et les streptocoques. Après lavages, décantation, concentration pour les milieux liquides on ensemence les produits avec une culture de pyocyaniques. Les cultures sont placées dans l'étuve à 37°. Au bout de 15 à 18 jours la lyse est terminée. Les différents lysats sont mélangés puis filtrés sur bougie. Pour plus de prudence il est indiqué de faire séjourner les vaccins à l'étuve pendant 48 heures, puis de pratiquer des ensemencements.

RÉSULTATS DE LA VACCINOTHÉRAPIE

Nous envisagerons ici les résultats acquis avec les vaccins les plus répandus, ceux utilisés en France de préférence et dont on commence à estimer les succès. En anticipant peut-être quelque peu, le moins qu'on en puisse dire à l'heure actuelle est qu'ils méritent de figurer honorablement dans l'arsenal thérapeutique.

A l'issue du Congrès de Pédiatrie de Lausanne notre maître M. Grenet ne craignait pas de conclure des travaux entrepris : « Dès maintenant, on peut affirmer que la vaccinothérapie, associée aux traitements généraux classiques et, dans certains milieux qui paraissent nombreux, à la sérothérapie antidiphtérique, permet d'obtenir une réduction de mortalité qui semble être voisine des deux tiers. »

Et M. Minet : « Après des fortunes diverses, la vaccinothérapie des affections pulmonaires aiguës, est aujourd'hui entrée dans la pratique, et tous ou à peu près tous les médecins l'utilisent. Les pédiatres eux-mêmes, longtemps rebelles, s'y sont ralliés pour la plupart, au récent Congrès de Lausanne. »

Vaccin de Minet.— Cet auteur l'emploie systématiquement depuis 1920, chez l'enfant, chez l'adulte et chez le vieillard.

C'est chez l'enfant que la vaccinothérapie semble produire les résultats les plus beaux et les plus constants. En 1927, M. Minet rapportait les divers cas observés pendant une période de dix-huit mois, s'étendant du 1^{er} novembre 1925 au 30 avril 1927. Il y joignait les statistiques de plusieurs médecins qui employèrent son vaccin. Trois cent trois observations de pneumopathies aiguës ont traité des enfants de zéro à seize ans, mais pris dans les milieux les plus différents, il faut bien le dire. Sur ces 303, 106 appartiennent aux congestions pulmonaires, 61 aux pneumonies, 126, soit 44.88 %, aux broncho-pneumonies grippales, coqueluchoïdes, rougeoleuses, diphtériques ou spontanées.

Or, sur ces trois cent trois cas, 267 ont guéri. Les 36 autres malades (11.88 %) sont morts, soit pour une cause inexpiquée : 4 ; soit que le traitement ait été institué trop tard : 4 ; soit qu'on ait eu affaire à une forme particulièrement grave de l'infection : 10 ; soit que la maladie ait évolué sur un mauvais terrain : 7 ; soit que des complications ou des affections intercurrentes soient venues se surajouter : 9 ; ou qu'il y ait eu rechute : 2.

Mettons les choses au pis. Supposons que les 12 % de mortalité globale soient mis au passif des broncho-pneumonies, il reste encore 100 guérisons sur 136, soit un pourcentage de 73.52 %, chiffre surprenant à la vérité

mais recueilli, il est vrai, dans la clientèle de ville plus qu'à l'hôpital.

On commence par injecter une dose faible, un tiers chez les plus jeunes, un demi, trois-quarts de centimètre cube, dose qu'on maintient jusqu'à la défervescence. Celle-ci peut survenir brusquement, suivie de guérison. Ou bien apparaître plus ou moins rapidement, améliorant les malades dès le début du traitement.

En se conformant strictement à cette technique, M. Minet n'a jamais observé d'accidents sérieux. On pratique l'injection dans la fosse sus-épineuse. Répéter tous les jours ou tous les deux jours, selon la gravité du cas, jusqu'à guérison.

Vaccin de Weill-Dufourt. — MM. Weill et Dufourt font remarquer d'abord que, dans les broncho-pneumonies chroniques, les vaccins ne leur ont jamais donné de succès. Cela, disent-ils, parce que les lésions pulmonaires sont devenues fixes. On ne modifie pas en effet des scléroses pulmonaires ou des dilatations bronchiques. Dans les broncho-pneumonies suraiguës même insuccès. Le vaccin n'a pas le temps d'agir.

Il en est autrement des broncho-pneumonies aiguës ou subaiguës. Ici la vaccinothérapie atteint son plein rendement.

Les premiers cas de succès publiés avant 1924 concernent 41 cas de broncho-pneumonies s'étageant de zéro à dix ans.

<u>Age</u>	<u>Guérison</u>	<u>Décès</u>	<u>Total</u>
de 0 à 6 mois ...	6	0	6
de 6 à 12 mois ...	4	0	4
de 1 à 2 ans.....	15	3	18
de 2 à 3 ans.....	7	1	8
de 3 à 5 ans.....	3	1	4
de 5 à 10 ans.....	1	0	1
	<u>36</u>	<u>5</u>	<u>41</u>

L'origine des broncho-pneumonies se répartissait ainsi :

	<u>Guérison</u>	<u>Décès</u>	<u>Total</u>
Rougeole	9	3	12
Coqueluche.....	2	0	2
Diphtérie	1	0	1
Br. Pn. primitives ou grippales	24	2	26
	<u>36</u>	<u>6</u>	<u>41</u>

On voit que la mortalité est descendue jusqu'à 12.19 %. Ce chiffre ne s'est pas maintenu il est vrai par la suite. Cependant, M. Dufourt estime que l'abaissement de la mortalité a été en général de 50 % et même plus.

Une autre statistique établie en collaboration avec M. Péhu et relatée en détail dans la thèse de M. Picard, est venue encourager ces premiers succès.

Elle concerne tous les cas de broncho-pneumonies depuis 1924 jusqu'en automne 1927. Sont éliminées, les broncho-pneumonies entrées à la dernière période

de leur évolution, trop tard par conséquent pour que le vaccin ait eu le temps d'agir. Seuls sont rapportés les cas où le diagnostic de broncho-pneumonie s'imposait.

Sur 62 cas, il y a eu 45 guérisons et 17 décès, soit une mortalité de 27.4 %.

Ce chiffre peut se subdiviser ainsi :

— Nourrissons :

46 cas traités, 14 décès, 32 guérisons, mortalité 30.4 %

— Enfants de 2 ans et plus :

16 cas traités, 3 décès, 13 guérisons, mortalité 18.7 %.

Chez le nourrisson, où il y a eu guérison, on relève 3 broncho-pneumonies consécutives ou associées à la coqueluche et 3 broncho-pneumonies survenues après la rougeole.

En 1925, MM. Rohmer et Goehrs ont publié de leur côté leurs expériences. Dans certains cas, la maladie a coupé court après l'injection de vaccin Weill-Dufourt. La statistique de mortalité donne une impression très favorable :

Sur 26 cas non traités 17 sont morts : 65.38 %;

Sur 26 cas traités (dans le même temps) 8 sont morts : 30.76 %.

Donc diminution de la mortalité de plus de la moitié.

Une autre statistique portant sur plus de 200 cas présentée au Congrès de Lausanne montre que :

Dans les Br.-Pn. avec vaccin 27.9 % de mortalité.

Dans les Br.-Pn. sans vaccin 55 % de mortalité.

On remarque surtout que de zéro*à six mois la mor-

talité est de 61 % sans vaccin; elle n'est que de 22 % avec vaccin.

Pour les enfants au-dessus de six mois 45 % de mortalité sans vaccin, 22 % seulement avec vaccin.

Ici aussi l'abaissement de la mortalité est d'environ 50 %

M. Rohmer ajoute que le bacille diphtérique ne joue aucun rôle effectif dans la genèse des broncho-pneumonies. Lorsqu'il existe il est toujours associé aux autres germes pyogènes.

Dans le service de médecine infantile de M. Beutter à St-Etienne, pour les années 1921-1923, la mortalité a atteint 61 %. Avec vaccinothérapie associée au traitement général, pendant les années 1924-26, la mortalité est descendue à 28 %.

Voici une seconde statistique contemporaine mais établie avec le vaccin de Weill-Dufourt seul :

Années 1921-22-23 pas de vaccin, 64.2 % de mortalité.

Années 1924-25-26 avec vaccin, 25 % de mortalité.

Diminution globale de plus de la moitié des cas. Cette statistique porte sur 67 cas de broncho-pneumonies chez les nourrissons de zéro à trois ans.

M. Beutter remarque, comme M. Dufourt, que les broncho-pneumonies primitives ou grippales saisonnières étaient plus facilement curables par la vaccinothérapie, que les broncho-pneumonies secondaires de la rougeole, de la coqueluche ou de la diphtérie.

Il propose d'instituer une vaccinothérapie préventive, ainsi qu'il le fait déjà dans son service aux enfants

atteints de bronchite grave ou de congestion pulmonaire primitive ou consécutive à la grippe, la rougeole ou la coqueluche.

Sur 30 cas ainsi traités, pas un cas de broncho-pneumonie ne s'est déclaré. Il y eut 29 guérisons et 1 décès le troisième jour, dans une crise convulsive.

Même chose en ce qui concerne la diphtérie. La vaccination préventive a porté à 9.3 % la mortalité qui jusqu'alors s'élevait à 25 %, soit plus du double.

Pour le croup on a en général 50 % de mortalité. Avec les vaccins préventifs ce chiffre tombe à 21.8 %

1° Avant l'application du vaccin Weill-Dufourt aux diphtériques :

— Années 1920 à 23 :

153 diphtéries donnant 55 décès : mortalité 35.9 %.

Sur ces 153 diphtéries il y eut 44 croups, avec une mortalité de 50 %.

2° Après l'application du vaccin Weill-Dufourt aux diphtériques :

Années 1924 à 27 :

149 diphtéries donnant 14 décès : mortalité 9.3 %.

Sur ces 149 diphtéries il y eut 32 croups avec une mortalité de 21.8 % au lieu de 50 %.

En injectant donc du vaccin à tous les malades atteints de diphtérie dès leur entrée à l'hôpital la mortalité totale s'est abaissée de 35.9 % à 9.3 %, et la mortalité du croup de 50 % à 21.8 %. « Nous ne pouvons pas, écrit M. Dufourt, expliquer l'abaissement énorme de la mortalité obtenue chez les diphtériques par M.

Beutter, à partir du moment où il a ajouté notre vaccin à la sérothérapie antidiphtérique. Ces succès sont à rapprocher de ceux que M. Lesné a obtenus avec le vaccin de M. Duchon; cependant notre vaccin ne contenant pas d'antigène diphtérique, ce n'est évidemment pas à cet antigène que l'on doit rapporter l'effet thérapeutique. Il est, d'autre part, peu probable que la chute de la mortalité tienne uniquement à la suppression de co-infection dépendant du pneumocoque ou de l'entérocoque. Il y a là une espèce de mystère qui est profondément intéressant et surprenant et qui devra être éclairci par ceux qui ont à leur disposition un service de diphtériques. » Sans obtenir les chiffres susdits MM. Lesné (de Paris) et Garrot (Belgique) présentent néanmoins de beaux résultats.

Ces auteurs font tout d'abord remarquer, à l'avantage du vaccin de Weill-Dufour, qu'on ne peut comparer ensemble les résultats des diverses statistiques, les milieux n'étant point identiques.

Les statistiques de M. Lesné portent sur 509 cas de broncho-pneumonies. Sur ce nombre 77 % concernent les nourrissons dont une bonne partie est athrétique ou débile. Ceux-ci ont habituellement une mortalité plus élevée et cela s'entend.

Sur 122 enfants qui n'ont pas reçu de vaccin la mortalité a été de 82 %. Pour la coqueluche seulement 91 %.

Après injection de vaccin de Weill-Dufour la mortalité est tombée à 60 %.

La conclusion de M. Lesné est que la vaccinothé-

rapie constitue un réel progrès dans le traitement des broncho-pneumonies.

M. Garrot a montré que la mortalité des enfants était abaissée à 40 % avec le même vaccin, alors qu'auparavant elle variait entre 74 et 90 %.

MM. Gorter (Hollande) et Plumier-Clermont (Belgique) rapportent des statistiques favorables.

M. Kovatcheff, dans sa thèse de Montpellier, a expérimenté principalement sur l'adulte jeune. La statistique, quoique excellente, offre par conséquent moins d'intérêt. Cet auteur semble attribuer une large part du succès à la présence de l'entérocoque dans le vaccin.

Les travaux et les résultats de M. d'Oelsnitz et de ses collaborateurs figurent encore au premier plan. Ces auteurs expérimentent avec la séro-vaccinothérapie. Nous y reviendrons tout à l'heure. Mais déjà, avant l'association sérum-vaccin, ils avaient montré tout le parti qu'on pouvait tirer des vaccins seuls. Ils leur reprochent toutefois « une lenteur d'action due tant à la nécessité d'une lente progression dans leur application, qu'au temps perdu par la mise en œuvre des réactions défensives qu'ils sont supposés provoquer dans l'organisme. »

A l'hôpital Bretonneau notre maître, M. Grenet, essaye de préférence le lysat-vaccin de M. Duchon. Il n'a pas publié de statistiques personnelles relatives à l'emploi du vaccin de Weill-Dufourt. Cependant son opinion à cet endroit est qu'il détermine aussi un abaissement de mortalité important. « Nous pouvons affirmer, écrit

M. Grenet, comme tous ceux qui l'ont étudié, sa parfaite innocuité et l'absence de toute réaction appréciable locale où générale. »

Lysal-vaccin de Duchon. — M. Duchon a consigné les résultats de ses expériences dans sa thèse soutenue à Paris en 1926. Nous savons déjà l'importance qu'il accorde aux bacilles de Klebs-Löffler. En conséquence toute vaccinothérapie sera accompagnée de sérothérapie antidiphtérique, au moins en milieu hospitalier, crèche ou nourrisserie et lorsqu'on aura affaire à des enfants plus jeunes, c'est-à-dire n'ayant pas eu le temps, pendant leur courte existence, de s'immuniser contre la toxine.

1° Une première statistique dans laquelle il n'a pas été fait d'injection de sérum de Roux, montre que : lyso-vaccinothérapie seule (en dehors des diphtéries membraneuses traitées) 60 % de morts globalement, dont 35 % chez les enfants au delà de 2 ans.

Une deuxième statistique, où la sérothérapie a été tardive, souvent faible, parfois nulle, dans tous les cas inférieure à 60.000 unités montre :

à l'hôpital Bretonneau de 1925-1927, dans le service de MM. Grenet, Guinon et Guillemot, sur 48 enfants arrivant avec leurs germes ou contaminés à l'hôpital, 27 ont guéri, 21 sont morts, soit près de 44 % de mortalité.

Du 1^{er} octobre 1927 au 30 juillet 1928, dans le même service, sur 66 cas où la vaccinothérapie a été régu-

lièrement appliquée, mais où la sérothérapie a été faible (moins de 60.000 unités) ou tardive : 38 morts et 28 guérisons, soit 57,57 % de mortalité.

Tout a été porté au passif de la lyso-vaccinothérapie. Parmi cette série, les broncho-pneumonies de la rougeole ont 63,63 % de mortalité. Celles de la coqueluche 80 %. Les broncho-pneumonies primitives 39,13 % seulement.

On voit que la mortalité est surtout grave parmi les coquelucheux. Globalement, elle n'est qu'un peu supérieure à la moitié de la mortalité sans aucun traitement spécifique.

Sur 26 enfants de moins d'un an où la vaccinothérapie a encore été régulière, mais la sérothérapie faible ou tardive :

11 ont guéri, 15 sont morts.

Ces 26 cas sont ainsi répartis :

		morts	guérisons
		—	—
Rougeole	9	9	0
Coqueluche	2	2	0
Broncho-Pn. primitives	15	4	11
	—	—	—
	26	15	11

« Avec toutes les réserves qui s'imposent, écrit M. Grenet, lorsqu'un pourcentage a été établi sur des chiffres aussi faibles, nous trouvons une mortalité de 57,69 % quand la sérothérapie est tardive. »

A l'hôpital des Enfants Malades, dans le service de M. Cathala, la mortalité est de 60 %. M. Apert montre que sur 21 cas qui ont pu être traités plus de 48 heures par le lysat-vaccin, mais où la sérothérapie n'a pas été faite d'emblée, après constatation seulement de la présence du bacille diphtérique, il y a eu :

7 guérisons et 14 décès soit 66,66 % de mortalité. Même remarque ici que tout à l'heure.

A l'hôpital Trousseau, M. Lesné apporte le chiffre de 58 %. Cinq enfants seulement sur cent cinquante cinq ont reçu des doses supérieures ou égales à 60.000 unités.

Aux Enfants Assistés, M. Samsoën établit une statistique portant principalement sur les rougeoleux avec ou sans association diphtérique.

Les injections ont été curatives. Il n'a pas été fait de sérothérapie préventive d'emblée, mais curative après reconnaissance du diphtérique, par conséquent sérothérapie insuffisante et tardive.

	morts	guérisons	
	—	—	—
Enfants au-dessous de 2 ans	30	24	6
Enfants au-dessus de 2 ans	36	10	26
	—	—	—
	66	34	32

Ce qui fait une mortalité globale de 34 sur 66, soit 51,51 %.

En résumé, nous voyons que la lyso-vaccinothérapie seule ou associée à une sérothérapie insuffisante et

tardive abaisse déjà de façon très sensible le taux de mortalité infantile.

De 80 % qu'elle est sans traitement spécifique, elle tombe à une moyenne générale de 58 %. Mettons 60 %. Ne serait-ce pas là déjà un résultat appréciable ? et suffisant pour qu'un pareil traitement méritât d'être poursuivi ?

2° Mais examinons maintenant les statistiques où la sérothérapie antidiphtérique associée a été suffisante et précoce.

L'utilité de cette sérothérapie précoce avant tout examen bactériologique découle en milieu hospitalier de ces faits : 1° que le bacille diphtérique résidant dans le pharynx sécrète sa toxine et que celle-ci est résorbée sur une large surface; attendre même 24 heures, c'est laisser l'intoxication diphtérique s'étendre et s'aggraver. 2° Qu'un premier ensemencement peut-être négatif; le temps perdu serait encore plus grand.

Nous voyons alors que :

A l'hôpital Bretonneau dans les mêmes services de MM. Grenet et Guillemot où M. Duchon a fait la plupart de ses essais, la mortalité tombe globalement dans 158 cas observés (29 décès) à 18,35 %.

Les résultats obtenus par M. Grenet lui-même et portant sur 169 cas, montrent un abaissement de la mortalité à 31,36 %.

Cette statistique s'étend sur 11 mois, de juin 1926 à mai 1927.

Elle comprend :

	mortalité
Broncho-pneumonie de la rougeole.....	32.35 %
Br.-pneumonie de la diphtérie .	16.66 %

Sur ces 169 cas, M. Grenet propose d'en retrancher légitimement 20 qui ont été suivis de mort dans les 48 heures de séjour à l'hôpital.

Il reste 149 cas avec 22,14 % de mortalité, chiffre qui se rapproche sensiblement de celui de M. Duchon.

Toutes les broncho-pneumonies chez les diphtériques ont guéri. Parmi celles-ci on compte 4 cas de diphtérie compliquée de rougeole; dans l'un d'eux, évolution simultanée de broncho-pneumonie et syndrome diphtérique secondaire; dans un autre, croup tubé. Un troisième était aussi atteint de croup.

Les broncho-pneumonies de la rougeole accusent une mortalité de 23,33 %. Chez les enfants de zéro à un an, 39 cas, 10 morts, soit 25,64 %.

Nous avons nous-même pu observer plusieurs cas consignés dans une statistique qui s'étend du 1^{er} octobre 1927 au 30 juillet 1928.

Pendant cette période, 212 cas de broncho-pneumonies ont été observés. Morts : 117; guérisons 95. Pour 16 cas la mort est survenue dans les 48 heures qui ont suivi l'admission, avant toute action possible d'un traitement même quelconque.

Il reste donc 196 cas avec 101 morts (51,53 %) et 95 guérisons (48,46 %).

Cette statistique doit être scindée en plusieurs parties. Nous ne retiendrons que les cas où la vaccinothérapie a été régulièrement appliquée, où la sérothérapie a été suffisante et précoce. Ils sont au nombre de 88 :

23 morts (26,13 %) et 65 guérisons (73,86 %) comprenant :

Br.-Pn. de la rougeole	34	morts	9	guérisons	25
Br.-Pn. coqueluche	12	morts	5	guérisons	7
Br.-Pn. primitives	42	morts	9	guérisons	33
	<u>88</u>		<u>23</u>		<u>65</u>

Nous voyons que l'abaissement de la mortalité est considérable. Le traitement spécifique est nettement favorable aux broncho-pneumonies de la rougeole.

Chez les enfants de zéro à un an : mortalité 41,93 %.

Br-Pn de la rougeole	11	morts	6	guérisons	5
Br.-Pn. coqueluche	3	morts	3	guérisons	0
Br.-Pn. primitives	17	morts	4	guérisons	13
	<u>31</u>		<u>13</u>		<u>18</u>

Ici encore la rougeole tire bénéfice du traitement spécifique conjugué.

Il va sans dire que la même réserve s'impose toujours, vu le petit nombre de cas.

Aux Enfants Assistés dans le service de M. Marfan de 1926-1927 (rougeoles 5-6) la mortalité est de 30 %.

Aux Enfants Malades (rougeoles), dans le service de M. Apert, 27,65 %.

A l'hôpital Trousseau, dans le service de M. Lesné, la mortalité tombe à 28 % (avec diphtérie clinique).

En résumé :

1° Lorsque la vaccinothérapie a pu être instituée pendant un laps de temps minimum, 48 heures au moins (encore que deux jours paraissent bien insuffisants); sans injections simultanées de sérum de Roux, ou sérothérapie insuffisante et tardive, la mortalité des broncho-pneumonies infantiles tombe de 83 % à 60 %;

2° lorsque la vaccinothérapie, jointe à une sérothérapie intensive, est administrée à temps aux malades, on voit alors le taux de la mortalité tomber de 83 % à 27,48 %.

Ces chiffres sont le résultat des statistiques fournies par les principaux services d'enfants de Paris. Ils embrassent une période de plusieurs années et font grand honneur au promoteur de la méthode.

Sans craindre de tomber dans les redites, M. Duchon ne se lasse pas d'insister sur la nécessité qu'il y a d'instituer une sérothérapie précoce, intensive. « Elle doit être mise en action précocement, écrit M. Duchon, dans les trois premiers jours qui suivent l'admission en salle, avant l'infection diphtérique. Elle doit être massive et atteindre 240 cmc. C'est là la seule méthode qui permette l'abaissement de la mortalité obtenu. A mesure que l'on avance en âge; à mesure que l'immunité antitoxique occulte devient plus fréquente, la nécessité de la sérothérapie antidiphtérique devient

plus rare et l'on voit mieux alors se dégager l'activité du lysat-vaccin dans son autonomie ».

Nous rappellerons en outre que ces conclusions s'adressent tout particulièrement aux malades qui arrivent en milieu hospitalier, crèche ou nourrisseries.

Leur importance diminue singulièrement en ville ou à la campagne, étant donné les conditions d'hygiène plus favorables et où d'ailleurs la mortalité par broncho-pneumonies n'atteint jamais, par exemple, le chiffre effrayant de 92 % relevé aux Enfants Assistés pendant l'hiver 1925-1926.

SÉRO-VACCINOTHÉRAPIE

Nous venons de constater les succès surprenants non moins que certains de la méthode de M. Duchon : sérothérapie antidiphtérique et vaccinothérapie conjuguées.

Depuis 1922, MM. d'Oelsnitz et Colle de Nice pratiquent systématiquement une méthode analogue dans le traitement des broncho-pneumonies infantiles.

Elle est fondée sur ce principe : « qu'un germe virulent peut être inoculé sans risque quand il est associé à l'immun sérum correspondant et qu'il crée dans ces conditions une immunité plus solide et plus durable. » En outre cet avantage : que « la sérothérapie est capable d'une action rapide sur l'organisme infecté et par conséquent susceptible de parer sans délai aux accidents les plus immédiats. »

Ces auteurs emploient de préférence le plurivaccin de Weill-Dufourt.

Ils en ont constaté les « heureux effets » influencés d'autre part dans ce choix par l'absence de réaction locale après son application. Le sérum est calqué approximativement sur l'image microbienne du vaccin.

L'importance quantitative et respective des deux traitements associés — sérothérapie et vaccinothérapie — dépend de la gravité même de la broncho-pneumonie. La vaccinothérapie est en raison inverse; la sérothérapie directement proportionnelle. Autrement dit, plus la broncho-pneumonie est sévère plus la sérothérapie sera précoce et intensive et plus la vaccinothérapie sera administrée à petites doses et progressivement.

Les résultats de MM. d'Oelsnitz et Colle portent sur 154 cas de broncho-pneumonies primitives; 51 concernant des enfants au-dessus de 2 ans. Il y a eu 2 décès, soit 3.8 %.

103 touchent des nourrissons : 22 décès soit 21.3 % de mortalité.

Ces chiffres sont remarquables. Leur défaut réside en ce qu'ils ne peuvent être comparés à ceux relevés à Paris où la mortalité est autrement plus forte qu'à Nice. De plus il ne s'agit que de broncho-pneumonies primitives. M. d'Oelsnitz injecte une dose globale de « polysérum » oscillant entre 30 et 60 cmc. La voie sous-cutanée ou intramusculaire doit être choisie de préférence. On commence simultanément des doses minimales de vaccins, doses préparantes. Naturellement le traitement classique n'abandonne rien de ses droits.

MM. Dufourt et Sédaillan, de leur côté, montrent que lorsque cinq ou six injections de vaccin n'ont aucunement modifié l'évolution de la broncho-pneumonie, et en particulier la courbe thermique, il y a lieu de redou-

ter alors une forme particulièrement grave de la maladie, savoir l'infection à streptocoques. Dans ce cas MM. Dufourt et Sédailan injectent du sérum antistreptococcique. Le sérum utilisé est celui que prépare l'Institut bactériologique de Lyon et celui-là seulement.

Il faut injecter 30 cmc. par jour au-dessous de 2 ans; 40-60 cmc. chez l'enfant de 2-10 ans. « Ces injections doivent être répétées quotidiennement tant qu'il y aura de la fièvre et des signes d'auscultation en foyer. Si l'on cessé la sérothérapie trop tôt on aura à peu près sûrement une rechute. »

La mortalité qui était de 70 % dans les broncho-pneumonies à streptocoques, aurait sensiblement diminué.

MODE D'ACTION DES VACCINS

Comment agissent les vaccins ? Plusieurs hypothèses sont en présence.

La première en date laisse à penser qu'il s'agit d'une immunisation active de l'organisme.

L'introduction d'antigènes dans le sang détermine une réaction spécifique plus ou moins durable susceptible de se manifester à nouveau le même cas échéant.

Les arguments que produisent MM. Duchon et d'Oelsnitz nous paraissent bien fondés.

— Dans les complications ou les rechutes qui surviennent au cours des broncho-pneumonies traitées par les lysats-vaccins ou le vaccin de Weill-Dufourt, on ne retrouve parmi la flore bactérienne que les germes non visés par la vaccinothérapie. De même dans les phénomènes de surinfection endogène ou exogène décrits par M. Duchon.

Les essais de prophylaxie de MM. Rouèche et Vanbockstael avec les vaccins de Ranque et Senez plaident également en leur faveur.

MM. Ribadeau Dumas et Chabrun pensent que ce serait là préjuger un mode d'action plus que douteux. Il conviendrait mieux, disent ces auteurs, de substi-

tuer à vaccinothérapie le terme de « bactériothérapie », qui ne promet rien en effet.

M. Cathala opine fortement dans ce sens. « Le fait même que les vaccins aient un pouvoir d'immunisation active spécifique, au cours d'infection qui ne sont pas immunisantes par elles-mêmes, reste *tout entier* en discussion. »

Pour ce qui est du bacille pyocyanique notamment, qui, à lui seul, amènerait une défervescence de certaines affections pulmonaires aiguës, le doute subsiste assez troublant sur la notion de spécificité des vaccins. A rapprocher les statistiques de M. Beutter, dont nous faisons état tout à l'heure.

Plusieurs auteurs admettent qu'il s'agit simplement de phénomènes de choc; que la vaccinothérapie n'est en somme qu'une protéinothérapie. Cette opinion a trouvé de nombreux adeptes depuis les mémorables travaux de Widal et de ses élèves.

Dans plusieurs cas, en effet, MM. d'Oelsnitz et Colle ont observé de la leucopénie et un abaissement de la tension artérielle.

Wright propose une troisième interprétation : *l'action épiphy lactique* des vaccins. Elle repose sur trois expériences fondamentales que M. Minet a pu constater dans le laboratoire de M. Bertrand d'Anvers et à laquelle il paraît lui-même se rallier.

a) il existe, pour le sang, une dose d'ensemencement optima en deçà et au delà de laquelle son pouvoir bactéricide diminue;

b) lorsque, à 30 cmc. de sang défibriné, on ajoute 7 cmc. et demi d'une culture titrée de staphylocoques et qu'onensemence sur un tube de gélose 3 cmc. du mélange on constate le lendemain, à la sortie de l'étuve, que le nombre de colonies est bien inférieur à celui des microbesensemencés.

Ceux-ci auraient été tués par le sang.

c) des leucocytes fraîchement prélevés mis en présence d'une culture sur gélose de staphylocoques tuent ceux-ci instantanément sans phagocytose. Ce processus de défense instantanée, due à l'action des leucocytes et à l'élaboration par ceux-ci de substances dites allo-tropes non spécifiques, constitue la réaction épiphylactique de Wright. La vaccination provoquerait cette réaction qui entrerait en jeu dans les infections graves, en renforçant la défense de l'organisme. Dans les infections légères ou de moyenne importance, l'organisme se contenterait de faire appel à la phagocytose et à la formation d'anticorps.

Quel que soit d'ailleurs le mode d'action du vaccin, mode d'action sur lequel la discussion reste pendante, ce qui importe c'est le résultat obtenu.

Il semble nettement ressortir de toutes les statistiques faites en milieux hospitaliers que la vaccinothérapie — ou bactériothérapie si l'on ne veut pas préjuger son mode d'action —, améliore le pronostic et diminue la mortalité.

Il ressort donc de tout ce qui précède que la vaccinothérapie spécifique appliquée au traitement des

broncho-pneumonies infantiles vaut bien qu'on s'y attache sérieusement. On ne saurait lui dénier toute action efficace. Les chiffres que nous avons rapportés et l'impression favorable qu'ils nous laissent sont dignes d'être reçus avec bienveillance.

Certes leur valeur apprête encore à discuter. Point ne s'ensuit qu'il faille les écarter de prime abord. Il importe que le temps et l'expérience aient fixé définitivement leurs traits et dégagé leur caractère. Bien des points restent à préciser.

Il nous a semblé que, pendant l'hiver 1928-1929, l'effet de ce traitement s'est fait moins bien sentir. Mais il convient d'ajouter aussi que l'épidémie de grippe qui a sévi chez les jeunes enfants pendant cette période fut exceptionnellement grave rappelant, en moins grand il est vrai, l'épidémie de 1918. Nous osons donc espérer de voir bientôt tous ceux qui ont à cœur le salut de millions d'enfants procurer volontiers aide et appui à une méthode que, jusqu'à preuve convaincante du contraire, nous croyons bonne et utile. Autant un engouement inconsidéré nous semble dangereux, autant nous paraît vaine et pitoyable une indifférence lâche qui couvre mal la suffisance.

Nous ne saurions mieux terminer ce travail qu'en rappelant ce qu'exprimait notre maître M. Grenet au Congrès de Pédiatrie de Lausanne : « On ne doit pas méconnaître la grande valeur des travaux poursuivis, en particulier par l'Ecole française. Des résultats

incontestables sont acquis, on les améliorera; car déjà
les efforts du passé éclairent la route. Aussi est-ce avec
une profonde conviction que nous nous élevons contre
le scepticisme stérile qui se rit des efforts et ne retient,
dans les méthodes nouvelles, que les échecs. »

CONCLUSIONS

1° La connaissance précise de la flore bactérienne dans chaque cas de broncho-pneumonie permettrait d'appliquer un traitement rigoureusement spécifique. Dans l'impossibilité où l'on se trouve d'être renseigné chez chaque malade sur le mono ou le polymicrobisme on est obligé de recourir à des stocks-vaccins plurivalents.

2° La présence fréquente du bacille de Klebs-Löffler, dans le pharynx des broncho-pneumoniques, et peut-être même dans leur parenchyme pulmonaire, est un fait de grande importance en milieu hospitalier parisien.

3° La vaccinothérapie spécifique seule abaisserait la taux de la mortalité d'un tiers environ.

4° L'association de la sérothérapie antidiphthérique abaisserait encore ce taux d'un tiers en milieu hospitalier parisien.

5° Le mode d'action des vaccins peut encore être discuté. Il existe plusieurs vaccins bien préparés et actifs. L'avenir dira lequel est le meilleur. Des perfec-

tionnements doivent être poursuivis; mais on peut affirmer d'ores et déjà que la vaccinothérapie améliore et c'est là un point de très grande importance.

Vu, le Doyen,
H. ROGER

Vu, le Président de la Thèse,
A. LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- Apert.** — Traitement des broncho-pneumonies de la rougeole par les lysats-vaccin (*Soc. méd. des hôpitaux*, 10 juin 1927).
- Beauchard.** — Traitement de la broncho-pneumonie par le sérum antipneumococcique (*Thèse de Paris* 1921).
- Bezangon.** — *Maladie de l'appareil respiratoire.*
— *Précis de Microbiologie clinique.*
- Castaigne.** — *Journal médical français*, février 1928.
- Cathala.** — Communication sur le traitement des broncho-pneumonies de la rougeole par les lysats-vaccins et le sérum antidiphthérique (*Soc. méd. des hôpitaux*, 10 juin 1927).
- Chabert.** — La vaccinothérapie dans le traitement des pneumonies prolongées et des broncho-pneumonies traitantes de l'enfant (*Thèse de Montpellier*, 1925).
- Colle.** — Traitement des affections pulmonaires aiguës (*Thèse de Montpellier*, 1923).
- Dauyzt.** — Quelques réflexions, sur la nature des réactions dans la bactériothérapie spécifique et la protéinothérapie (*Presse médicale*, 1924).
- Duchène.** — Aperçu sur la bactériologie et la vaccinothérapie des broncho-pneumonies (*Société de biologie*, février 1926).
- Duchon.** — Les broncho-pneumonies infantiles et leur traitement par les lysats-vaccins (*Thèse de Paris* 1926).

- Les toxines microbiennes et le bacille pyocyanique (*Société de biologie*, 27 novembre 1926).
- La vaccinothérapie des broncho-pneumonies infantiles, importance du bacille diphtérique (*Paris médical*, 19 janvier 1927).
- Sur la lyso-vaccinothérapie dans les broncho-pneumonies (*Soc. méd. des hôpitaux*, 10 juin 1927).
- Les broncho-pneumonies, Bactériologie. Surinfections. Traitements, lysats-vaccins, polymicrobiens et sérothérapie antidiphtérique (*Journal médical français*, février 1928).
- La lyso-vaccinothérapie des broncho-pneumonies. Précisions sur le rôle du bacille de la diphtérie (*Presse médicale*, 13 février 1929).
- Dufourt.** — Contribution à l'étude bactériologique des broncho-pneumonies infantiles. Essai d'immunisation spécifique (*Presse médicale*, 1925).
- Sur la bactériologie des broncho-pneumonies et leur traitement par le vaccin de Weill et Dufourt (*Journal médical français*, février 1928).
- Dufourt et Sédaillan.** — Les broncho-pneumonies à streptocoques (*Lyon médical*, 28 août 1927).
- Etiologie des broncho-pneumonies. Vaccination préventive (*Pédiatrie*, octobre 1927).
- Fiessenger (N.).** — Sérothérapie et bactériothérapie dans les affections pulmonaires (*Journal des Praticiens*, 26 avril 1922).
- Fort.** — Etude critique de la vaccinothérapie des broncho-pneumonies infantiles (*Thèse de Paris*, 1927).
- Grenet.** — Les traitements spécifiques des broncho-pneumonies infantiles (*Revue médicale de la Suisse romande*, n° 10 du 25 août 1927).
- Grenet et Delarue.** — Sur la vaccinothérapie des broncho-

pneumonies infantiles. Rôle du bacille diphtérique dans les broncho-pneumonies (*Gazette des hôpitaux*, 6 juillet 1927).

Grenet et Guillemot. — Sur le traitement des broncho-pneumonies infantiles (*Soc. méd. des hôpitaux*, 10 juin 1927).

— Statistique des broncho-pneumonies infantiles (*Société de Pédiatrie*, 22 juin 1929).

Hutinel et Paisseu. — Broncho-pneumonies (*Les maladies des enfants*, t. IV).

Legroux. — Les suppurations à bacille de Pfeiffer (*Presse médicale*, 3 mars 1928).

Marian. — *Clinique des maladies de la première enfance.*

— La broncho-pneumonie des enfants du premier âge (*Revue générale de Clinique et de Thérapeutique*, 1922).

Minet. — Traitement des affections pulmonaires par la vaccinothérapie (*Presse médicale*, 13 juillet 1921).

— Sur la vaccinothérapie des affections pulmonaires aiguës aux trois âges de la vie (*Journal médical français*, février 1928).

Nobécourt. — *Précis de médecine des enfants.*

Oelsnitz (d'). — 200 observations de vaccins dans la broncho-pneumonie (*Soc. méd. des hôpitaux*, avril 1926).

— La séro-vaccinothérapie des broncho-pneumonies de l'enfant et de l'adulte (*L'Hôpital*, avril 1927).

Oelsnitz (d') et Colle. — La séro-vaccinothérapie des broncho-pneumonies (*Soc. méd. des hôpitaux*, 7 avril 1922 et 23 avril 1926).

Picard. — Traitement des broncho-pneumonies infantiles par les vaccins et en particulier par le vaccin de Weill et Dufourt (*Thèse de Lyon*, 1927-1928).

Ribadeau, Dumas et Chabrum. — Essais de bactério-

- thérapie dans les infections de l'enfant en bas âge (*Société de Pédiatrie*, 19 février 1927).
- Salveti.** — Bactériothérapie antipneumococcique et anti-streptococcique. Action prophylactique et curative (*Thèse de Montpellier*, 1926).
- Samscên.** — Coryza diphtérique du nourrisson et broncho-pneumonie infantile à l'hospice des Enfants Assistés (*Thèse de Paris*, 1927).
- Samsoën et Dreyfus (Mlle).** — Essai de prophylaxie et de traitement de la broncho-pneumonie par les vaccins polymicrobiens (*Presse médicale*, 16 mars 1927).
- Sergent-Pruvost.** — *Thérapeutique.*
- Thiereclin.** — La vaccinothérapie dans le traitement de la grippe (*Journal médical français*, mars 1925).
- Weill et Dufourt.** — Essais de vaccinothérapie dans la broncho-pneumonie (*Société de biologie de Lyon*, 7 juillet 1924).
- Wright.** — Nouvelles vues dans le domaine de l'immunisation thérapeutique (*Presse médicale*, 14 août 1919).
-

